Dystrophie maculaire de la Caroline du Nord en 2011

Dr Bernard PUECH bpuech@nordnet fr
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophtalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE France

MIM NUMBER: 136550, 608850

Synonymes: NCMD, MDCR1, MCDR3, colobome maculaire héréditaire, colobome maculaire et anomalies des extrémités, dystrophie aréolaire centrale de l'épithélium pigmenté, CAPED, dystrophie progressive fovéolaire centrale.

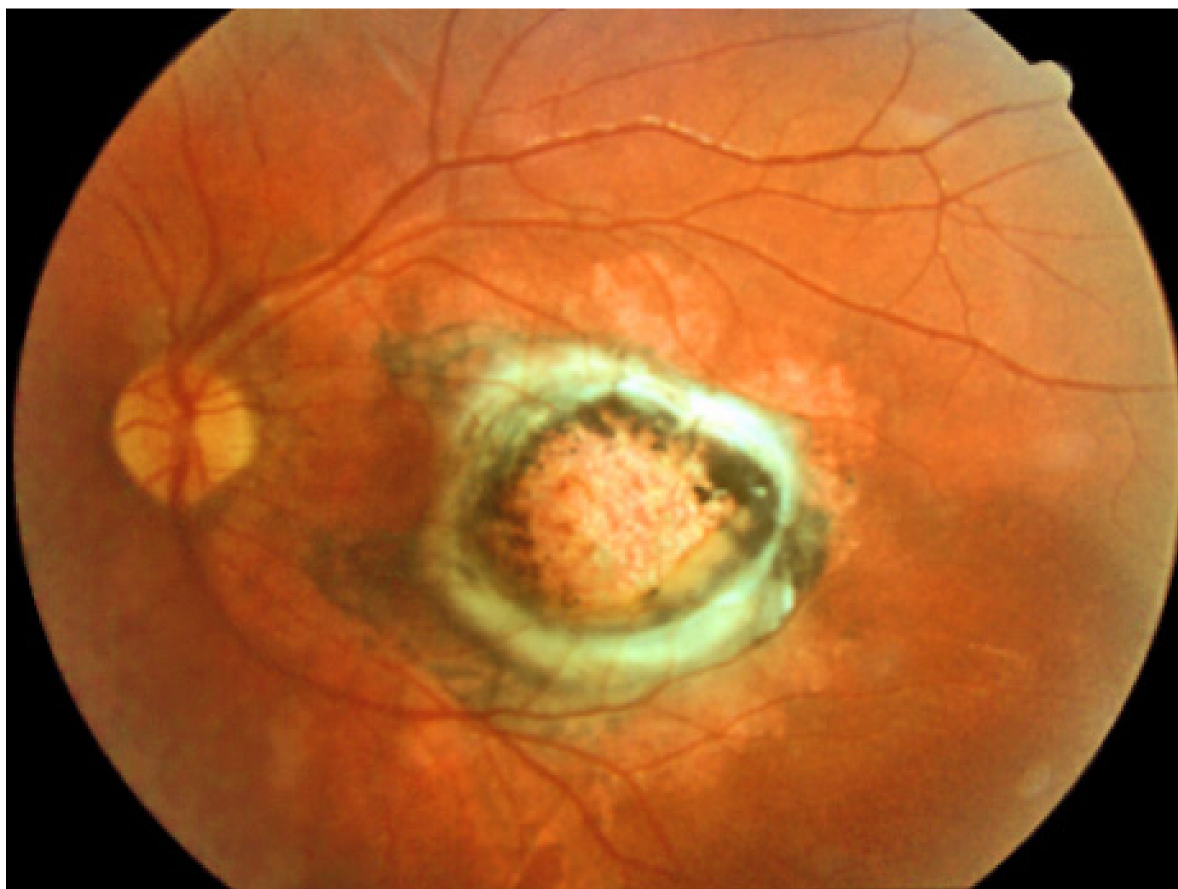


Fig. 1 : Enfant avec anomalies des extrémités. L'acuité visuelle est de 2,5/10ème à droite et compte les doigts à gauche. De près P 1,5 OD. Champ visuel périphérique normal et scotome central de 10 à 15°. ERG d'amplitude normale en photopique et scotopique.

1 Généralités Maculopathie bilatérale, symétrique, congénitale ou infantile décrite pour la première fois par Lefler en 1971, puis par Franck en 1974 (1,4). Gass en 1987 lui donne le nom de dystrophie maculaire de la Caroline du Nord (NCMD) en raison de l'origine géographique avec effet fondateur des premières familles observées (2). Il soulève également le problème de la faible ou de la non-évolutivité de la maladie.

La maladie est rare mais il est probable que l'affection est encore rarement diagnostiquée dans ses formes « a minima » ; elle peut donc échapper à la vigilance des ophtalmologistes (Fig. 1 et 2). Le calcul de la prévalence, comparativement à la fréquence des autres maculopathies, peut être estimé à 1/200.000 pour la région du Nord de la France.

La transmission de la maladie est autosomique dominante, sa pénétrance totale et son expressivité variable. Une première cartographie faite par Small et col (7,8) a permis de localiser le gène MCDR1 en 6q14-q16 sans pour autant trouver un gène correspondant. Sur cette même région en 2008 une nouvelle recherche, avec marqueurs microsatellites, localise MCDR1 en 6q14-q16.2. L'intervalle est affiné sur 3 centimorgans (1.8mb) et sur les onze gènes localisés dans cet intervalle aucune mutation n'est retrouvée. En 2003, Michaelides et col, et en 2010, Rosenberg et col, cartographient, pour la même maladie, un autre gène (MCDR3) cette fois en 5p15.33-p13.1; mais le gène reste inconnu (5,6). Il est à noter que peu de différences séparent l'expression des gènes MCDR1 et MCDR3; il y aurait pour MCDR3 des anomalies de la vision des couleurs et une petite progression de la maladie mais ces différences n'ont pas toujours été retrouvées pour Rosenberg (6).

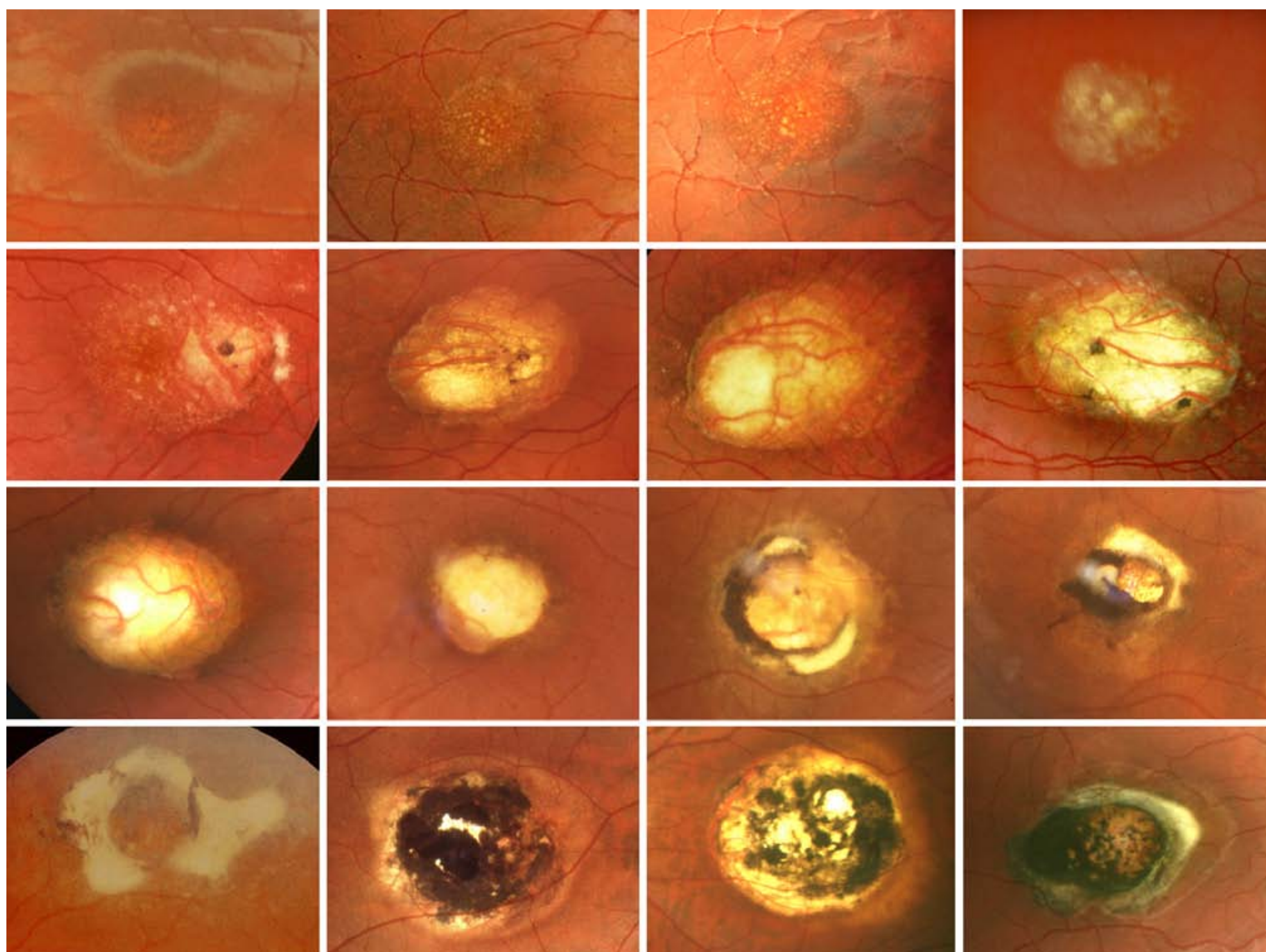


Fig. 2 : Différents aspects de la dystrophie maculaire de la Caroline du Nord (NCMD) avec grade I de quelques drusen, grade II de drusen confluents et grade III de l'aspect colobomateux plus ou moins pigmenté. A noter l'aspect parfois très pigmenté du pseudo-colobome sur les trois derniers clichés.

2 Aspect clinique :

L'affection est probablement présente à la naissance ou débute dans les premiers mois de la vie. L'aspect du nourrisson n'est pas toujours classique (fig.3). Le principal signe d'appel est l'amblyopie et parfois le strabisme.



Fig.3 : Fond d'œil d'un nourrisson de 22 mois présentant l'amorce de la maculopathie (sujet avec flèche sur arbre fig.4). L'affection est liée au gène MCDR1 (9). Cet aspect est comparé aux fond d'yeux de la mère et du grand-père en fig. 7B.

A partir du sujet *princeps*, l'examen systématique des membres de la famille permet de découvrir les lésions ophtalmologiques *a minima* sur des patients ignorant leur atteinte (Fig. 10B).

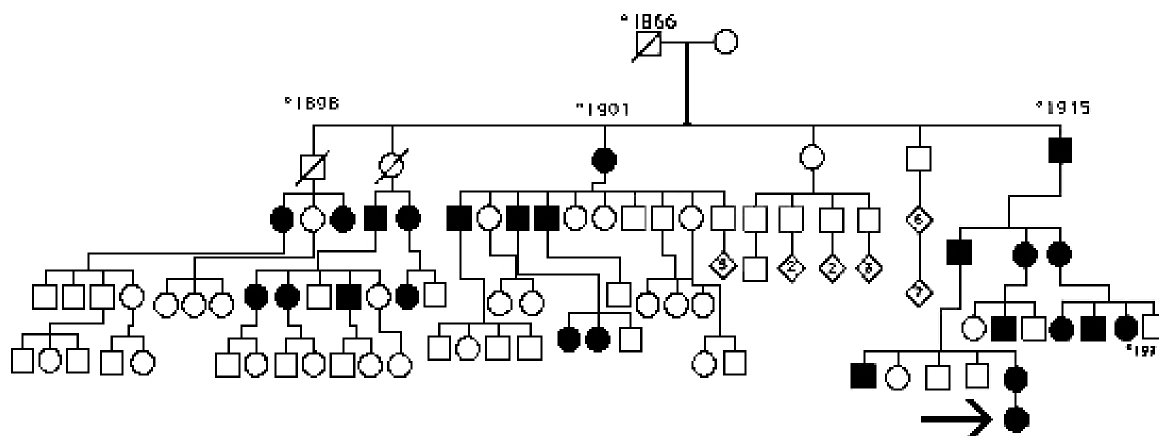


Fig.4 : Importante famille de dystrophie maculaire de Caroline du Nord originaire du Nord de la France dont la mutation a été située sur le gène MCDR1 (9).

Il faut en effet mettre l'accent sur l'expressivité variable de la maladie que l'on retrouve à l'intérieur d'une même famille et qui a permis de classer les lésions rétiniennes en trois grades **non évolutifs** (1,7). Le grade 1 étant celui de nombreuses petites drusen ou drusen-like au centre de la macula, le grade 2 celui d'un aspect confluent de ces drusen parfois associé à une néovascularisation sous rétinienne maculaire, le grade 3 celui d'une atrophie choriorétinienne maculaire et d'une pigmentation des berges de la lésion.

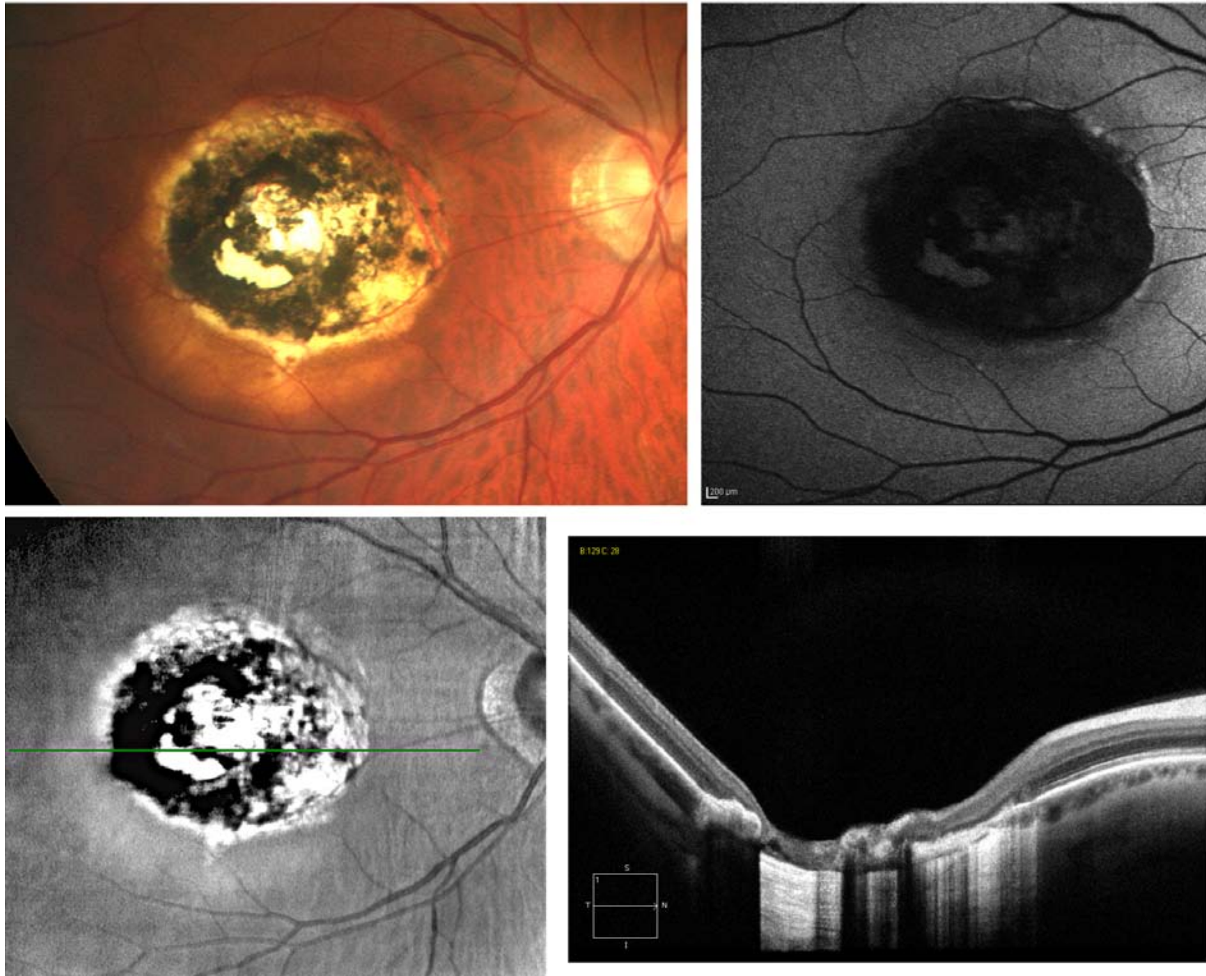


Fig.5: Famille avec anomalies des extrémités (Patient IV1 arbre fig.9) Lésion maculaire au grade 3. OD 6/10 OG 4/10. En autofluorescence, hypofluorescence de la région centrale du « colobome » hyperpigmenté, rétine périphérique de fluorescence normale, quelque drusen-like en dehors des bords de la lésion et liseré hyperfluorescent entourant le bord nasal de la lésion. A l'OCT disparition de la couche des cellules visuelles et de l'épithélium pigmenté (EP) en maculaire et en temporal de la lésion et hyperplasie de l'EP sur le bord de la lésion en temporal. Images obtenues avec les appareils ophtalmoscope laser à balayage confocal type Heidelberg retina tomograph (Heidelberg Retina Angiograph, Heidelberg Engineering, Dossenheim, Germany) et le tomographe à cohérence optique Zeiss (Cirrus HD-OCT, Carl Zeiss Meditec, Oberkochen, Germany).

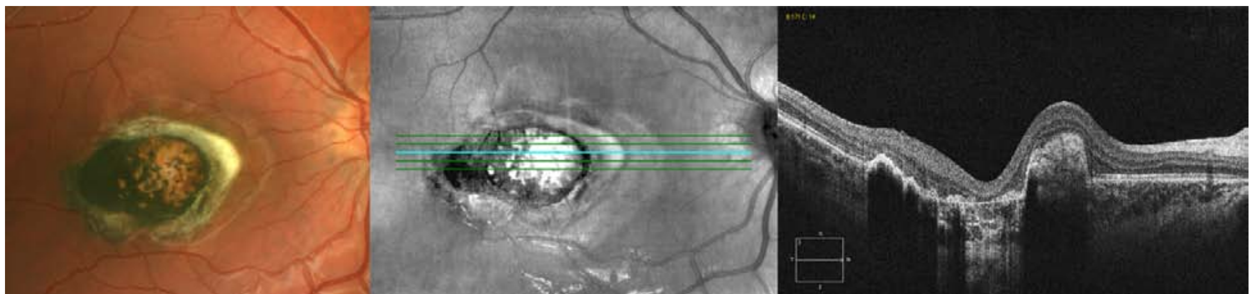


Fig.6 : Petite fille du patient de la fig.5 (VI1 de l'arbre fig. 9). Acuité visuelle de 3/10ème OD et 5/10ème OG. Lésion avec hyperplasie des bords.

La lésion au grade 3 est caractéristique de un à quatre diamètres papillaires, centrée sur la fovéola, d'aspect staphylomateuse ou pseudo-colobomateuse aux bords nets, avec visualisation des vaisseaux choroïdiens. Un tissu fibreux blanchâtre peut entourer la lésion et de petites drusen-like peuvent être observées sur la rétine saine près des berges et parfois au pôle postérieur

et en périphérie. La papille et les vaisseaux sont normaux. Ce grade ne constitue pas une évolution des grades précédents mais la forme la plus sévère de l'expression de la maladie et peut s'observer à tout âge. On note, qu'il ne s'agit pas d'un véritable colobome avec absence embryologique et congénitale d'un tissu mais d'un pseudo-colobome probablement secondaire à une abiotrophie du tissu rétinien maculaire congénital préexistant; ce qui peut expliquer les pigmentations, parfois importantes, en surface de la malformation. L'acuité est très variable et selon le grade, elle peut aller de 10/10ème à moins de 1/10ème. L'acuité visuelle du grade 3 peut être assez bonne et même atteindre 6/10ème malgré la taille de la lésion et le scotome central absolu car il se forme une néo-fixation en nasal de la lésion dans la première enfance. Il existe globalement une stabilité des lésions en dehors de complications néovasculaires possibles mais exceptionnelles et l'acuité visuelle ne se modifie pratiquement pas au cours de la vie. Il n'y a pas de dyschromatopsie dans la majorité des cas, un cas de dyschromatopsie d'axe bleu-jaune a été cependant signalé par Frank.

3 Evolution et pronostic visuel.

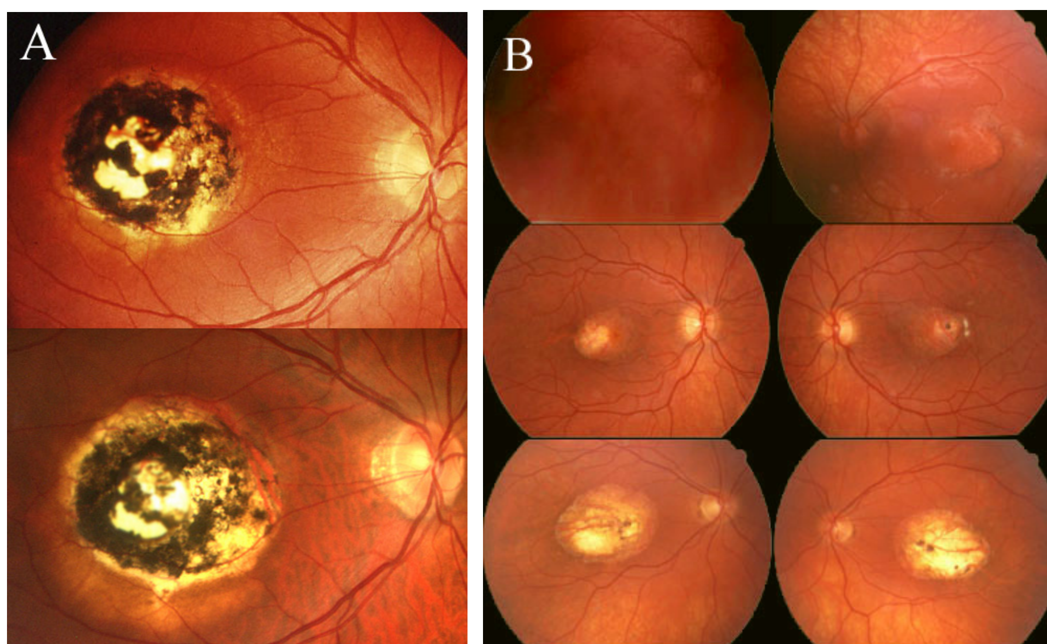


Fig.7 : A- Petit élargissement de la lésion de 1980 à 2010 (Patient IV1 de l'arbre fig.9). L'acuité visuelle initiale de 6/10ème OD et 4/10ème OG reste identique après 30 ans d'évolution. Les drusen-like péri-lésionnelles ne sont plus visibles et la lésion s'entoure d'un anneau de dépigmentation.
B- Différents aspects des lésions sur trois générations en haut nourrisson de la figure 3 puis fond d'œil de la mère et enfin du grand-père maternel.

S'il n'y a classiquement ni d'évolution ni modification fonctionnelle (2), il semble cependant que, pour le peu de nourrissons examinés la lésion soit différente et puisse se modifier (fig. 3). De même dans les suivis au long court, la lésion semble également se modifier légèrement mais sans véritablement affecter la vision initiale (3). C'est ainsi que le pronostic visuel reste bon si l'acuité visuelle de départ n'est pas trop basse (Fig.7A)..

4 Examens complémentaires indispensables:

4.1. Autofluorescence

Les clichés en autofluorescence permettent le visualiser les drusen-like péri lésionnelles parfois peu visibles en ophtalmoscopie qui sont hyperfluorescentes. La région centrale colobomateuse

est hypofluorescente et ses bords sont hyperfluorescents. L’autofluorescence diffuse du fond d ‘œil en dehors des lésions maculaires est normale.

4.2. OCT spectral
Au grade 1, la couche des cellules visuelles (jonction SI/SE) en regard de la fovéola est normale. Les drusen-like sont situées au niveau de la basale de l’épithélium pigmentaire. Ce dernier apparaît normal (6). Au grade 2 et 3 l’épithélium pigmenté et la couche des cellules visuelles disparaissent au niveau du staphylome et on peut observer un épaississement fibroglial des bords de la lésion au niveau des pigmentations (Fig.1, 2 et 6).

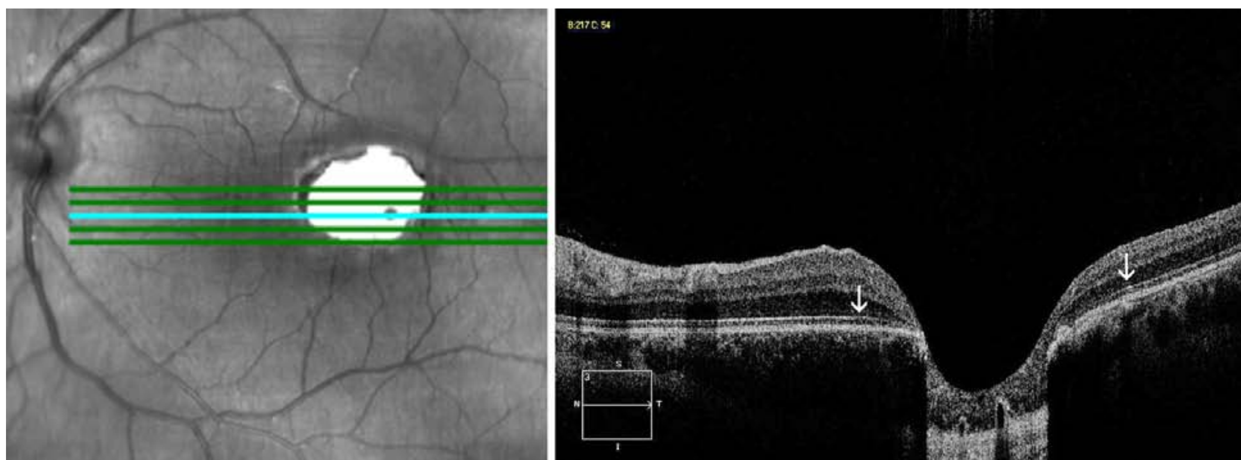


Fig.8: Lorsque la lésion n’est pas entourée d’hyperplasie, on observe aisément la brusque disparition de l’EP alors que la ligne hyper réflective de jonction segment interne/segment externe perd sa structure un peu avant la berge du pseudo-colobome (flèches).

4.3 L’angiographie à la fluorescéine n’est plus indiquée en dehors des possibles complications néo-vasculaires (1,3) et des formes *a minima* (fig.10B).

4.4. Autres examens
La vision chromatique n’est pas modifiée. Le champ visuel est altéré avec un scotome paracentral absolu (point de fixation en nasal de la lésion). Les isoptères moyens et périphériques conservent leurs limites normales.

4.5. Electrophysiologie
L’ERG est normal, on peut trouver une petite diminution des réponses en photopique. L’ERG multifocal est altéré. L’EOG est normal.

5. Les complications

La complication néo-vasculaire est rare mais possible et peut entrainer des hémorragies sous rétiniennes et intra vitréennes (1,2,3).

6. Formes atypiques et associations

6.1. Lefler et coll. ont décrit initialement une aminoacidurie associée à la maladie, ils ont alors pensé que cette aminoacidurie était impliquée dans la genèse de la maculopathie mais il est apparu secondairement qu'il ne s'agissait que d'une association fortuite et que génétiquement l'aminoacidurie et la maculopathie ségrégaient indépendamment (4).

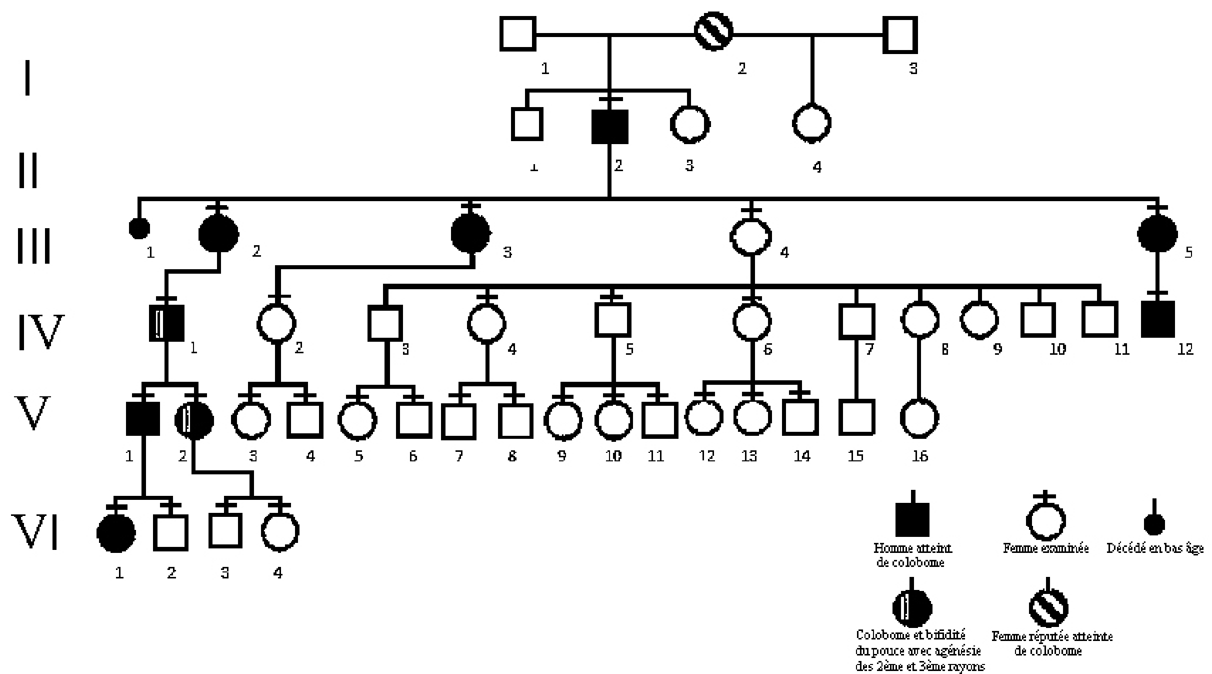


Fig. 9: Famille avec « Colobome maculaire et anomalies des extrémités » originaire du Nord de la France. Sur les dix patients avec pseudo-colobome maculaire seuls deux présentent des anomalies distales des membres.

6.2. Une autre association extrêmement rare a été décrite par Sorsby en 1935, il s'agit du « Colobome maculaire associé à des anomalies apicales des mains et des pieds » (11).

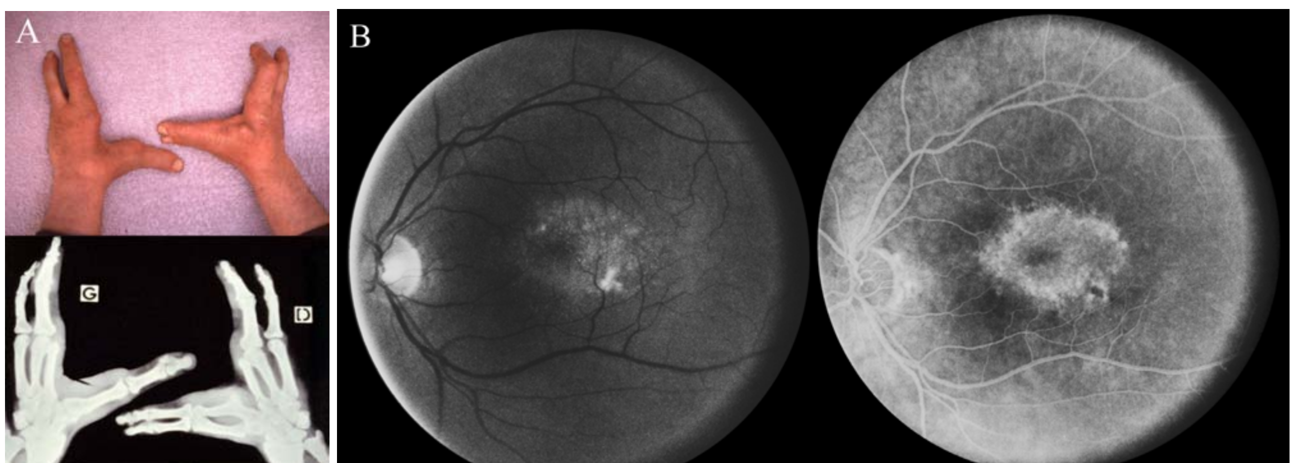


Fig. 10: Anomalies des extrémités en A. Main droite pouce bifide avec ébauche d'une partie du trapèze et agénésie des doigts médians du 2ème et 3ème rayon sans agénésie du métacarpien mais avec hypotrophie. Main gauche phalange delta du pouce équivalent à un pouce à trois phalanges avec bosse de métacarpien. Il existe par ailleurs une symphalangie distale, une syndactylie avec fusion des os du carpe ou du tarse et une brièveté métacarpienne. En B, patiente porteuse (fig.9 III3) de la maladie sans l'exprimer dont la découverte a été tardive et par examen systématique.

Nous avons nous-mêmes observé une famille avec dystrophie de la Caroline du Nord dont deux membres présentaient en plus de la maculopathie caractéristique des d'anomalies des extrémités (Fig. 9,10A), mais les huit autres membres atteints de cette famille n'avaient aucune anomalie des extrémités et présentaient les aspect caractéristiques de la dystrophie de la Caroline du Nord. Si le caractère génétique des malformations des membres nous apparaît probable (bilatéralité et transmission sur une génération), l'absence d'anomalie distale pour les autres membres de la famille qui présentent la même maculopathie nous fait envisager une association exceptionnelle et probablement non fortuite.

7. Aspect thérapeutique

Il n'y a aucun traitement curatif. Tout complément vitaminique ou alimentaire semble superflu, si l'on considère la non-évolutivité ou le peu d'évolutivité de l'affection. Lorsque l'amblyopie apparaît majeure, l'accompagnement scolaire, la rééducation et les appareillages basse vision doivent être envisagés. Les complications néo-vasculaires et hémorragiques sont traitées de façon classique.

8. Diagnostic positif et différentiel

8.1. Le diagnostic positif est basé sur l'aspect clinique et paraclinique des formes les plus sévères et la recherche d'autres cas dans la famille.

8.2. Le diagnostic de la Caroline du Nord n'est pas toujours évident lors de l'observation chez un sujet jeune au grade 1 de drusen maculaires. Il ne permet ni un diagnostic de certitude, ni la prise de conscience de l'éventuelle gravité de la maladie pour la famille. Le patient doit donc être prévenu du risque de récurrence et les autres membres de la famille examinés.

8.2. On éliminera en diagnostic différentiel - les colobomes maculaires bilatéraux avec bilan électrophysiologique perturbé – la dystrophie centrale de l'épithélium pigmenté de Klein et Bresnick forme évolutive du colobome maculaire héréditaire.

Ce qu'il faut retenir pour la dystrophie de la Caroline du Nord

-La maladie est autosomique dominante à pénétrance totale et expressivité variable

- Elle peut se présenter sous différents aspects classés grades et non en stades car non évolutifs.

- La lésion maculaire au grade 3 est pseudo-colobomateuse et les drusen ou drusen-like font partie intégrante de la maladie.

- La maladie n'évolue que très peu au cours de la vie.

- Il existe une néo-fixation qui permet une acuité visuelle de l'ordre de 5/10 du meilleur œil.

- Il n’y a pas de dyschromatopsie, l’ERG plein champ est normal de même que l’EOG..

- Les néo-vaisseaux compliquent exceptionnellement la lésion maculaire ils peuvent être à l’origine d’hémorragies intra vitréennes.

- Le colobome maculaire avec anomalie des extrémités est probablement une variante de la maladie

-

- Il n’y a pas de traitement.

Références

1) Frank HR, Landers MB, Williams RJ, Sidbury JB. A New dominant Progressive Foveal Dystrophy. Am J Ophthalmol 1974; 78:903-16.

2) Gass JMD Stereoscopic atlas of macular diseases. 3rd edition, Vol.1, St Louis: Mosby, 1987:98-9

3) Kiernan DF, Shah RJ, Hariprasad SM, Grassi MA, Small KW, Kiernan JP, Mieler WF Thirty-Year Follow-up of an African American Family with Macular Dystrophy of the Retina, Locus 1 (North Carolina Macular Dystrophy). Ophthalmology. 2011 Jul;118(7):1435-43. Epub 2011 Feb 18.

4) Lefler WH, Wadsworth JAC, Sidbury JB, Hereditary macular degeneration and amino-aciduria. Am J Ophthalmol 1971 71 :224-30

5) Michaelides M, Johnson S, Tekriwal A K, Holder G E, Bellmann C, Kinning E, Woodruff G, Trembath R C, Hunt D M, Moore A T An early-onset autosomal dominant macular dystrophy (MCDR3) resembling North Carolina macular dystrophy maps to chromosome 5. Invest. Ophthal. Vis. Sci. 44: 2178-2183, 2003.

6) Rosenberg T, Roos B, Johnsen T, Bech N, Scheetz TE, Larsen M, Stone EM Fingert JH Clinical and genetic characterization of a Danish family with North Carolina macular dystrophy. Mol Vis. 2010 ; 16:2659-68.

7) Small KW North Carolina macular dystrophy, revisited. Ophthalmology 1984; 96:1747-54

8) Small KW, Weber JL, Roses A, Lennon F, Vance JM, Pericak- Vance MA. North Carolina macular dystrophy is assigned to chromosome 6. Genomics 1992; 13:681-5.

9) Small, KW, Puech, B, Mullen, L, Yelchits, S. (1997) North Carolina macular dystrophy phenotype in France maps to the MCDR1 locus Mol. Vis. 3:1, 1997

10) Small KW, Udar N, Yelchits S, Klein R, Garcia C, Gallardo G, Puech B, Puech V, Saperstein D, Lim J, Haller J, Flaxel C, Kelsell R, Hunt D, Evans K, Lennon F, Pericak-Vance M. North Carolina macular dystrophy (MCDR1) locus: a fine resolution genetic map and and haplotype analysis. Mol Vis 5, 38, 1999.

11) Sorsby A. Congenital coloboma of the macula, together with an account of the familial occurrence of bilateral macular coloboma in association with apical dystrophy of the hand and feet. Br. J. Ophthalmol 19: 65-90, 1935

12) Yang Z, Tong Z, Chorich LJ, Pearson E, Yang X, Moore A, Hunt DM, Zhang K Clinical characterization and genetic mapping of North Carolina macular dystrophy. Vision Res. 2008; 48(3):470-7.